

Aus der Medizinischen Abteilung
des Städtischen Krankenhauses Baden
(Chefarzt: Prof. H. K. von Rechenberg)

**Ein Beitrag
zum Verhalten der Paraproteine
beim Plasmozytom**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

ADELHEID MARIA GRÜNIGER

von Altendorf SZ und Zürich

1966

Bern 1967

VERLAG HALLWAG AG, BERN

Aus der Medizinischen Abteilung
des Städtischen Krankenhauses Baden
(Chefarzt: Prof. *H. K. von Rechenberg*)

**Ein Beitrag
zum Verhalten der Paraproteine
beim Plasmozytom**

INAUGURAL-DISSERTATION

**zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der medizinischen Fakultät der Universität Basel**

vorgelegt von

ADELHEID MARIA GRÜNIGER

von Altendorf SZ und Zürich

Bern 1967

VERLAG HALLWAG AG, BERN

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel
genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. *O. Gsell*

Tag der Promotion: 5. Mai 1966



Sonderabdruck aus PRAXIS, Schweizerische Rundschau für
Medizin, 56. Jahrgang, Nr. 29, Seite 986

Herrn Prof. von Rechenberg möchte ich an dieser Stelle ganz herzlich für Themastellung, Leitung und die so wertvolle Mithilfe danken.

Ebenfalls bestens danken möchte ich Herrn Dr. J. P. Mühlethaler für die Kontrolle der histopathologischen Untersuchung des Sektionsmaterials sowie

Herrn PD Dr. H. R. Marti für die Anfertigung und Ueberlassung der hämatologischen Mikrophotographien.

Mein aufrichtiger Dank geht aber auch an alle, die sonst in irgendeiner Weise an das Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Zum Plasmozytom

**(Ein Beitrag zum Verhalten der Paraproteine
beim Plasmozytom)**

Von *Adelheid Grüniger*

Das Plasmozytom ist nicht selten. Von den in den letzten Jahren von uns verfolgten Fällen von Plasmozytom waren zwei in bezug auf das Verhalten der Paraproteine besonders interessant. Wir berichten über die beiden Beobachtungen.

1. Kasuistik

*Fall 1**. Anna S., 56jährig, Arbeitslehrerin, klagte seit Sommer 1960 über Kreuzschmerzen. Im Oktober 1960 fand man eine Osteoporose mit multiplen Wirbelfrakturen. Der vom Röntgenologen geäußerte Verdacht auf ein Myelom erschien den behandelnden Ärzten bei einer Blutsenkung von nur 18/34 mm unbegründet. Die Patientin wurde am 7. 12. 1960 zur Abklärung auf unsere Abteilung eingewiesen.

Bei der Aufnahmeuntersuchung fanden sich eine stark druckschmerzhaft Lendenwirbelsäule, Tremor, Hyperreflexie und ein Strumarezidiv.

Blutsenkung: 9/18 mm (Westergreen); Differentialblutbild normal. Im Verlauf der Hospitalisation fiel das Hämoglobin von 88 % auf 58 % ab. Im Serum Labilitätsproben, Phosphatasen, Transaminasen, Cholesterin, Kalzium sowie Rest-N und Prothrombinzeit normal.

* Fall 1 wurde von *Klinghofer und Boroviczény* 1961 in bezug auf die Blutmorphologie schon beschrieben. Die Patientin ist inzwischen gestorben.

Bence-Jones-Eiweisskörper mit einfacher Erwärmungsprobe im Urin nicht nachweisbar. Urinkalzium nach Sulko-witch immer leicht bis deutlich vermehrt.

Elektrophorese: papierelektrophoretisch leichte Dyspro-teinämie. Immunelektrophorese: Fehlen der Gamma-A- und Gamma-M-Globulin-Präzipitationslinien. Normoproteinämie.

Im Sternalpunktat und im Punktat eines osteolytischen Herdes fand sich das Bild eines kleinzelligen Plasmozytoms mit zahlreichen auffälligen Kerneinschlüssen (Abb. 1a und 1b).

Röntgenaufnahmen: Kompressionsfraktur des ersten Len-denwirbelkörpers. Diffuse Osteoporose der Lendenwirbel-säule. Runde Aufhellungsherde an den Rippen und fleck-förmige Osteoporose des Beckens.

Behandlung mit Oestradiolderivaten und Zyklophospha-mid. Die Gehfähigkeit wurde mit einem Gipsmieder wieder-hergestellt. Entlassung nach Hause im Mai 1961.

Zwei nachfolgende mehrwöchige Hospitalisationen bei uns wegen Schmerzzuständen vorwiegend im Bereiche der Wirbelsäule zeigten Zunahme von Osteoporose, Osteolyse-herden und Wirbelkompressionen. Im übrigen keine neuen Gesichtspunkte, insbesondere nicht in bezug auf Blutsenkung und negativen Paraproteinnachweis.

Bei der letzten Hospitalisation nächtliche Atemnot und Schmerzen beim Atmen über dem Thorax. Die Blutsenkung betrug zu Beginn 5/11 mm, stieg bis zu einem Maximum von 50/87 mm an, und war kurz vor dem Tode 40/71 mm.

Differentialblutbild: Am 2. 7. 1962 Neutrophilie von 81 % bei 6100 Leukozyten ohne Linksverschiebung, relative Lymphopenie von 15 %, Fehlen der Eosinophilen. Hb 88 %. Serumkalzium (12,6 mg%), alkalische Phosphatase (2,7 E) und Sulkowitch-Probe im Urin erhöht. Bence-Jonessche Pro-ben immer negativ.

Die Serumpapierelektrophorese-Untersuchungen vom 25. 5. und 16. 6. 1962 zeigten eine zunehmende Alpha-2-Globulin-Erhöhung und das Auftreten einer Hypalbuminämie.

Immunelektrophorese (Zentrallaboratorium des Schweize-rischen Roten Kreuzes, Bern) vom 23. 5. 1962: Hypogamma-globulinämie (10,0 mg%). Keine Zeichen für Paraprotein-

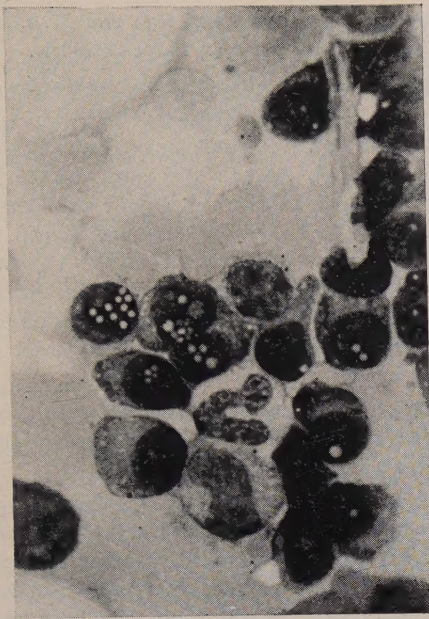
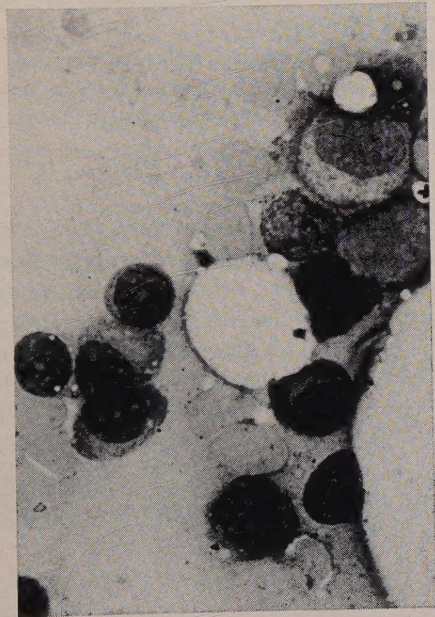


Abb. 1a und 1b

Kerneinschlusskörperchen in den Plasmazytomzellen des Sternalmarkes von Anna S. im März 1961, in zwei verschiedenen Vergrößerungen.

ämie. Immunelektropherogramme vom 6. 6. und 27. 6. 1962 ohne Hinweise für das Vorliegen einer Paraproteinurie.

Der Allgemeinzustand verschlechterte sich zusehends. Die Patientin kam am 15. 7. 1962 im Sopor ad exitum.

Obduktionsbefunde (Dr. J. P. Mühlethaler, Pathologisches Institut des Kantonsspitals Aarau): Bis unter das Periost reichende Destruktion der knöchernen Anteile der Wirbelsäule, des Sakrums mit Teilen des Os ileum und Rippen. Im Spongiosaraum der Rippen liess sich wie in den Vertebrae eine fast flüssige, dunkelbraune Masse nachweisen. Im Bereiche des ersten Sakralwirbels zystische Destruktion des Wirbelkörpers. Rückenmarkskanal noch einigermaßen erhalten.

Nephrokalzinose. Angedeutete Myelomnephrose. Stauungsorgane. Kachexie. Die weiteren Befunde waren ohne Bedeutung für unsere Fragestellung.

Histologische Untersuchung. Rippen: Compacta stark verschmälert, Spongiosa praktisch fehlend. Die Myelopoese verhielt sich zur Erythropoese wie 3 : 1. Daneben multiple, besonders kleinzellige bis mittelgrosse plasmozytomähnliche Zellen mit blasseosinophilem Plasma. Kerne teils klein, dunkel, chromatinreich — hier auch mit Spezialfärbungen keine besonderen Läsionen aufweisend.

Wirbelkörper: Zum Teil dichte Infiltrate von den beschriebenen plasmozytomähnlichen Zellen. Zwischen Herden von solchen Zellen sah man Reste des normalen Marks mit etwas erythroider Hyperplasie.

Epikrise

Eine 56jährige Arbeitslehrerin erkrankte im Sommer 1960 mit Rückenschmerzen. Einige Monate später Hospitalisation wegen Wirbelfraktur bei ausgedehnter Wirbelsäulenosteoporose. Auf Grund des Sternalpunktates mit kleinzelligen Plasmazellen — aber häufigen, ungewöhnlichen, zahlreichen Kerneinschlüssen — wurde die Diagnose eines Plasmozytoms gestellt. Eine teils fleckförmige, teils diffuse Osteoporose in den Rippen sprach ebenfalls für Myelom. Auffällig war eine bis kurz vor dem Tod normal ausfallende Senkungsreaktion und das

Fehlen von Paraproteinen im Immunelektropherogramm von Blut und Urin, bei unspezifischer, terminal zunehmender Alpha-2-Erhöhung in der Papirelektrophorese und Zeichen verminderter Antikörperbildung. Keine Anämie. Pathologisch-anatomisch fanden sich Zeichen von Myelomnieren bei Nephrokalzinose.

Die Patientin kam nach zweijähriger Krankheit ad exitum. Diagnose: kleinzelliges Plasmozytom mit ungewöhnlichen Kerneinschlüssen ohne nachweisbare Paraproteinproduktion.

Fall 2. André M., Konzertmanager, geb. 1904. 1960 Herzinfarkt.

Am 9. 5. 1963 verspürte der Patient auf einer Reise nach Fehltritt sofort heftige Schmerzen im Kreuz. Röntgenaufnahmen der Lendenwirbelsäule zeigten eine hochgradige Osteoporose. Am 19. 5. 1963 erneute Röntgenaufnahmen der Lendenwirbelsäule in einer andern Stadt ohne neuen Befund. Feststellung von «Nierenbeckensand». Der Patient konnte sich nur mehr mit Unterstützung aufrichten.

Während der Weiterreise Zunahme der Kreuzschmerzen im Sitzen. Man sprach wiederum von einem pathologischen Urinbefund (Eiter), von «Zerrung» und Ischiassyndrom. Am 11. 6. 1963 nach Sturz auf der Treppe Auftreten von heftigsten Schmerzen im Kreuz. Patient konnte nicht mehr selber aufstehen. Röntgenbilder der Lendenwirbelsäule zeigten eine Kompressionsfraktur des ersten Lendenwirbelkörpers sowie eine plane Deckplattenkompressionsfraktur des fünften Lendenwirbelkörpers. Ausgeprägte strähnige Porose der Brust- und Lendenwirbelsäule mit unruhiger Struktur und kleinzystoiden Aufhellungen. Hospitalisation bei uns zur Abklärung und Behandlung.

Befund am 11. 6. 1963: Der 58jährige, etwas blasse Mann war in ordentlichem Ernährungszustand. Geistig rege und geschäftig. Er klagte vor allem über starke, nach beiden Seiten ausstrahlende Schmerzen im Kreuz. Klinisch kein wesentlicher pathologischer Befund. Keine äusserlich erkennbaren Skelettveränderungen.

Laboratoriumsbefunde: Blutsenkung 55/90 mm, später Anstieg bis 134/140. Hb 68 ‰, im Verlaufe der Hospitalisa-

tion auf 47 % abfallend, Leukozyten 6200 mit leichter Linksverschiebung (21,5 %). Serumkalzium von 10,5 mg⁰/₀ bis 16,0 mg⁰/₀ ansteigend. Phosphate 3,0 mg⁰/₀, alkalische Phosphatase 3,2 mMol. Einh. Uebrige Elektrolytwerte, Alkalireserve, Harnstoff, Labilitätsproben im Bereiche der Norm. Sulkowitchprobe: Stark vermehrter Kalziumgehalt im Urin. Bence-Jonessche Probe wiederholt negativ. Hypoproteinämie von 5,2 g⁰/₀.

In den Serumpapieroelektrophorese-Untersuchungen vom 13. 6. und vom 2. 7. 1963 zeigte sich eine anfänglich geringe, später erhebliche Alpha-2-Globulin-Vermehrung sowie das Auftreten einer Hypalbuminämie.

In der Serumimmunelektrophorese vom 1. 7. 1963 (Rotkreuz-Zentrallaboratorium, Bern, Prof. A. Hässig) Abschwächung der γ -Globulin-Präzipitationslinie und Fehlen der Isoagglutinine. Die Gamma-A- und Gamma-M-Globulin-Präzipitationslinien waren nicht sichtbar. Alle übrigen Präzipitationslinien entsprachen der Norm. Am 5. 7. 1963 jedoch entsprach das Bild der Serumimmunelektrophorese eindeutig demjenigen einer *Gamma-Globulin-Paraproteinämie*. Das Papieroelektrophoresebild desselben Serums hingegen war dasjenige einer Alpha-2-Dysproteinämie. Ein M-Gradient im Gamma-Globulin-Bereich war nicht erkennbar. Hypogammaglobulinämie von 10 %.

Die Urinpapieroelektrophorese vom 1. 7. 1963 (Tiefenau-spital, Bern, Prof. G. Riva) zeigte eine Mischparaproteinurie mit Gamma-ständigem M-Gradienten und Beimengung banaler Uroproteine. In der Urin-Immunelektrophorese (Rotkreuz-Zentrallaboratorium, Bern) des 30mal eingengten Urins vom 8. 7. 1963: Spur Albumin. Ein Bence-Jonesscher Eiweisskörper konnte nicht erfasst werden. Im Gegensatz zur Urinpapieroelektrophorese vom 1. 7. 1963 wurde hier bei geringerer Einengung des Urins kein Vorhandensein von Eiweiss vermerkt.

Im Sternalpunktat fanden sich immer wieder atypische plasmazelluläre Retikulumzellen mit ein bis zwei Nukleolen, die für ein Myelom sprachen.

Das Material der Beckenkammbiopsie ergab ebenfalls die Diagnose «grosszelliges Plasmozytom» (Pathologisches Institut der Universität Zürich, Prof. U. Uehlinger).

Zusätzliche Röntgenaufnahmen: Osteoporose des Beckens und proximalen Femurschaftes beidseits. In Wirbelsäule und Beckenskelett Zeichen eines kleinzystoiden Strukturumbaus. Frakturen der neunten und zehnten Rippe links und der neunten Rippe rechts mit Kallusbildung.

Klinische Diagnose: Gamma-Globulin-Plasmozytom.

Verlauf: Die Therapie mit Anabolika, Analgetika, Sedativa und Prednison brachte nur vorübergehende leichte Besserung, dann verfiel der Patient rapid und klagte über starke Schmerzen. Am 9. 7. 1963 exitus letalis im Sopor.

Obduktion (Pathologisches Institut des Kantonsspitals Aarau, Chefarzt Dr. J. P. Mühlethaler): vollständige Destruktion und bräunliche Umwandlung des Marks der Brust- und Lendenwirbelkörper sowie des proximalen Femurmarks. Schädeldach ohne sichere Myelomherde. Spongiosastruktur in der Wirbelsäule vollkommen zerstört. Beidseitige grosse weisse Nieren mit Rinden- und Markschwellung (Plasmozytomnieren). Leber und Milz unauffällig. Herz: Status nach altem supraapikalem Vorderwandinfarkt und narbige Verschwielung des Septum ventriculorum. Koronarsklerose.

Histologische Untersuchung. Milz: In der roten Pulpa vermehrte Ansammlungen von Zellen mit einem blass-eosinophilen, rundlichen Zytoplasmaleib und rundlichem, etwas exzentrisch gelegenen Kern. Leber: Lobuläre Struktur erhalten. In den Kapillaren grössere rundliche Zellelemente mit blass-eosinophilem Zytoplasma und rundlichem, teilweise etwas exzentrisch gelegenen Kern. Wirbelkörper: In den weiten Spongiosaräumen zellreiches blutbildendes Mark. Daneben Zellinfiltrate aus dicht beieinanderliegenden Elementen mit rundlichem bis polygonalem blass-eosinophilem Zytoplasmaleib und grossem rundlichem Kern mit deutlicher Kernmembran und deutlichem Chromatingerüst. Zahlreiche dieser Kerne lagen exzentrisch.

Histologische Diagnose: Grosszelliges Plasmozytom in verschiedenen Knochenabschnitten sowie extramedullärer Befall von Leber und Milz.

Epikrise

Ein 58jähriger Mann verspürte nach einem Fehltritt heftige Schmerzen im Kreuz, für die eine hochgradige

Osteoporose von Lendenwirbelsäule und Brustwirbelsäule verantwortlich gemacht wurde. Eine Kompressionsfraktur von L 1 mit Deckplatteneinbruch von L 5 infolge eines Sturzes führten fünf Wochen später zur Hospitalisation.

Sternalpunktat und Knochenbiopsie liessen die Diagnose eines Plasmozytoms stellen. Anfänglich keine Paraproteine, lediglich eine zunehmende Alpha-2-Dysproteinämie und Antikörpermangelsyndromzeichen nachweisbar. Erst eine Woche vor dem Tode traten Paraproteine vom Gamma-G-Typ im Urin auf, und vier Tage vor dem Tode erstmals Gamma-G-Globulin-Paraproteine auch im Serum. Bence-Jonessche Uroproteine nie nachweisbar.

Der Patient starb bei allgemeinem Marasmus im Sopor.

Die pathologisch-histologische Untersuchung deckte neben dem Knochenmarkbefall extramedulläre Plasmozytominfiltate in der roten Milzpulpa und in den intraaziniären Sinusoiden der Leber auf. Trotz lange fehlender Paraproteinämie lagen Myelomnieren mit Nephrokalzinose vor.

Der Verlauf war stürmisch und führte innerhalb von etwa zwei Monaten ad exitum.

2. Besprechung der Fälle

2.1 Vergleich der beiden Fälle miteinander und mit dem üblichen Bild eines multiplen Myeloms

Hervorzuheben gegenüber dem üblichen Bild eines Plasmozytoms ist vor allem, dass bei unsern beiden Fällen zunächst mit den bis jetzt üblichen Untersuchungsmethoden keine Paraproteine und ebenso auch kein Blutsenkungsanstieg nachweisbar waren. Jedoch zeigte sich relativ bald eine nur papierelektrophoretisch nachweisbare Alpha-2-Dysproteinämie. In der Serum-Immunoelektrophorese fehlten die Gamma-A- und Gamma-M-Globulin-Präzipitationslinien mit Zeichen verminderten

Antikörperbildungsvermögens. Bei Fall 1 konnten bis zum Tode keine Paraproteine nachgewiesen werden. Bei Fall 2 trat erst in der zweiten Immunelektrophorese vier Tage vor dem Tode eine Gamma-G-Globulin-Paraproteinämie auf. Weiter bestand beide Male eine Hypoproteinämie, im Gegensatz zur meistens beschriebenen Hyperproteinämie.

Eine Paraproteinurie fand sich nur im zweiten Fall. Bemerkenswert war die Ausbildung von, wenn auch diskreten, Myelomnieren bei scheinbarem Fehlen von Paraproteinen in Fall 1 und der ausgeprägte Myelomnierenbefund bei der Kürze des Krankheitsverlaufes und langdauernd fehlender Paraproteinämie in Fall 2.

Im ersten Fall zeigte das Sternalpunktat kleinzellige Plasmazytomzellen mit multiplen, eigenartigen Kern-einschlüssen. Bei Fall 2 waren die Plasmazytomzellen im Sternalmark und in der Beckenbiopsie gross und ohne Einschlüsse.

Röntgenologisch erfassbare Skelettveränderungen verschiedenster Art konnten in beiden Fällen nachgewiesen werden. Knochenveränderungen gehören wie der Nachweis von Plasmazytomzellen im Knochenmark, der Paraproteinnachweis und die Blutsenkungsbeschleunigung zu den führenden klinischen Befunden beim multiplen Myelom.

Der Verlauf war bei Fall 1 protrahiert, auffallend «gutartig», bei Fall 2 hingegen sehr stürmisch und maligne. So rapide Verläufe wie bei Fall 2 werden beim Plasmazytom relativ selten beobachtet.

3. Diskussion einzelner Aspekte und Symptome

3.1 Das klinische Bild des Plasmazytoms

Die Vermutungsdiagnose eines Myeloms wird in den seltensten Fällen vom zuweisenden Arzt gestellt. Meist werden die Patienten mit Rückenschmerzen — wie es bei unseren Fällen geschah — selbst von erfahrenen

Aerzten vor der Hospitalisation Massagen, Bädern und Extensionen zugeführt, was Gefahren mit sich bringt (53, 66).

Die Krankheit befällt mehr Männer als Frauen (53). Das Erkrankungsalter liegt in der Regel zwischen 40 und 60 Jahren. Die mittlere Ueberlebenszeit nach klinisch gestellter Diagnose beträgt je nach Autor zwischen sechs, sieben bis achtzehn Monaten (37, 41). Eine Verlängerung der Ueberlebensdauer durch die Therapie wurde bis dahin nur für die alkylierenden Zytostatika statistisch gesichert nachgewiesen.

Dem Auftreten der ersten klinischen Symptome kann eine sehr lange asymptomatische Phase vorausgehen. *Martin* erwähnte einen Fall, in dem die plasmozytäre Proliferation den ersten klinischen Symptomen fünf Jahre vorausging. Je nach Art und Lokalisation des Plasmozytoms können die ersten klinischen Symptome äusserst verschiedenartig sein: Knochenschmerzen sind am häufigsten, seltener pathologische Frakturen. Renale Störungen (eine Myelomniere ist manchmal über Jahre einziges Symptom), metabolische Störungen, Hämorrhagien (Epistaxis, Gingivalrrhagien, Melaena), Insuffizienzerscheinungen irgendwelcher innerer Organe infolge Ablagerung des pathologischen Proteins, Querschnittsläsionen, Radikulitiden, rheumatoide Polyarthritiden, pleuropulmonale Affektionen infolge Antikörpermangelsyndrom, Anämie, Blutsenkungsanstieg, Dysproteinämie, sichtbare Hautnekrosen, Gastroduodenalulzera und andere können als erstes Symptom imponieren (8, 9, 21, 26, 35, 36, 37, 39, 53, 66, 72).

Häufig sind grosse Schwäche, allgemeine Müdigkeit oder zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes die einzigen Symptome (35).

3.2 Knochenmarkbefunde

Die Sternalpunktion ist eine der wichtigsten Untersuchungsmethoden zur Erkennung eines Myeloms. *Kan-*

zow erhielt in 86 % positive Resultate bei Myelompatienten. In unseren Fällen ergaben sowohl Sternalpunktion wie Knochenbiopsie die Veränderungen des Plasmozytoms. Die Kerneinschlusskörperchen bei Fall 1, die nicht den im Zytoplasma bekannten Russel-Körperchen entsprachen, sind schon in der Arbeit von *Klinghofer* und *Boroviczény* diskutiert worden. Bis jetzt ist noch unklar, was solche Kerneinschlüsse sind. In der Literatur sind bis jetzt nur Vermutungen von mehr oder weniger grosser Wahrscheinlichkeit geäussert worden. *Apitz* dachte an Paraproteine, andere an Einstülpungen des Zytoplasmas, Anhäufung und Extrusion nukleären Materials und weitere Möglichkeiten (3, 4, 33, 62) (siehe auch Abschnitt 3.33).

3.3 Eiweissveränderungen im Serum

3.31 *Die Bedeutung der Paraproteinämie.* Als Paraproteine werden natürlicherweise nicht nachweisbare Globuline — funktionell inerte Komponenten des Gamma-Globulin-Systems — bezeichnet; die Myelomproteine, die Waldenströmschen Proteine, die Proteine der Franklinschen Krankheit (heavy-chain-disease), die Bence-Jonesschen Uroproteine. Ihr humorales Auftreten stellt ein charakteristisches Symptom neoplastischer Erkrankungen des lymphoplasmoretikulären Systems dar (36, 51). Es können aber eine grosse Reihe anderer Erkrankungen fakultativ von Paraproteinämien begleitet sein: chronische Lymphadenosen, Karzinome, Tuberkulose (?), Tropenkrankheiten, Leberzirrhose usw. (7, 10, 14, 23, 27, 28, 32, 35, 45, 61, 69). Sie kommen selbst bei scheinbar klinisch gesunden Leuten in kleinen Mengen vor (6, 36). Heute werden sie meist definiert als abnorm strukturierte Proteine aus der Gruppe der Immunglobuline, denen gewisse Antigendeterminanten (Haptengruppen) der entsprechenden normalen Immunglobuline fehlen, die aber anderseits gewisse individualspezifische und zum Teil gruppenspezifische Sonder-

determinanten besitzen (24, 46, 51, 73); zum Teil wird aber auch die Ansicht vertreten, die Paraproteine seien normale Abkömmlinge des Gamma-Globulin-Systems, die nur in der Quantität und Homogenität variieren (2, 18, 34). *Scheurlen* glaubt nach Stärkegel-Elektrophoreseuntersuchungen an eine heterogene Zusammensetzung der Paraproteine von verschiedenen kleineren Subfraktionen neben der Hauptfraktion. Andere Autoren halten an der Homogenität der Paraproteine fest (7). Die Paraproteine scheinen die Bildung normaler Serumglobuline — und besonders normaler Immunglobuline — ganz oder teilweise unterdrücken zu können, was diagnostisch von Bedeutung werden könnte bei gleichzeitigem scheinbarem Fehlen von Paraproteinen (2, 20, 32, 37). Die Paraproteinämien sind im Gegensatz zu den angeborenen Hämoglobinabnormitäten erworben; doch gibt es in der Literatur Beobachtungen über familiäres Vorkommen neoplastischer Paraproteinämien (23, 36).

In Analogie zur Bildung von normalen Immunglobulinen in den retikulären wie wohl auch lymphatischen Plasmazellen werden die Plasmazytomzellen als Bildungs-ort der Myelomparaproteine angesehen (4, 6, 37, 69). Der Nachweis der Paraproteine auch innerhalb der einzelnen Plasmazytomzelle (4, 30) stützt diese Auffassung. Ebenso das Verschwinden der Paraproteinämie nach operativer oder röntgenologischer Ausschaltung eines Plasmazytoms (20) und nach erfolgreicher zytostatischer Therapie (36, 49), was wir selber auch schon beobachten konnten. Nach verschiedenen Autoren soll es sich beim Myelom um eine «Matrizenkrankheit» handeln. Danach erleide die Ribonukleinsäure-Matrize eine Veränderung bei der Entartung, weshalb die Zelle Paraproteine bilde und eventuell unter bestimmten Reizen dann ungehemmt proliferiere (4, 68, 73). Nach neuen, sehr interessanten Molekülstrukturaufklärungen sind die Paraproteine, wie die gewöhnlichen Gamma-Globuline, aus Paaren von leichten und schweren Polypeptidketten zusammengesetzt

(light- and heavy-chains = L- und H-Ketten), die je eine ganz bestimmte ursächliche Rolle bei den einzelnen Paraproteinarten spielen (2, 36, 37). *Marti* spricht von einer somatischen Mutation bei Neoplasien, die zu einer gesteigerten Synthese des anormalen Immunglobulins führt, wobei die Anomalie bei Gamma-A-, Gamma-G-Myelomen und bei der Makroglobulinämie Waldenström in der L-Polypeptidkette liege, während sie sich bei der Franklinschen Krankheit in der H-Kette von Gamma-G befinde. *Sorenson* äusserte auf Grund seiner elektronenmikroskopischen Untersuchungen den Verdacht auf eine Beziehung zwischen Virus und Plasmozytom.

Die Immunglobuline sind immunochemisch verwandt und werden alle durch Anti-Gamma-Globuline präzipitiert. Deshalb werden heute alle Paraproteine — unbesehen ihrer papierelektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit — in die Gammagruppe eingereiht. Folgende Tabelle gibt eine Uebersicht über die Synonyma der alten und neuen Nomenklatur der Globuline:

frühere Bezeichnung	heutige Bezeichnung
Beta 2A	Gamma A = IgA
Gamma 1A	
Beta 2M	Gamma M = IgM
Gamma 1M	
Gamma	Gamma G = IgG
Gamma 2	
Gamma 7S	
Gamma _{ss}	

3.32 Die Beziehungen zwischen Zelltyp und Proteintyp.

Mehrere Autoren haben das Myelom und verwandte Erkrankungen nach der Methode der funktionellen Morphologie zu analysieren versucht (6 und andere). Für eine bestimmte Paraproteinart typische Zellformen sind bis jetzt nicht sicher nachgewiesen (37). Immerhin haben *Paraskevas* und *Waldenström* beim Gamma-A-Myelom

mit einer gewissen Regelmässigkeit Plasmazellen gesehen, welche in Spezialfärbungen ein besonders flammend-leuchtendes Aussehen (flaming-cells) hatten, ferner Thesauozyten und Einschlusskörper, die sie bei den übrigen Paraproteinformen nicht fanden.

Die Gamma-G-Paraproteine werden nach einigen Autoren von grossen, reifen Plasmozytomzellen gebildet, und die entsprechenden Myelome haben einen benigneren Verlauf als die Gamma-A- oder gar die seltenen Alpha-2-Myelome (35, 44, 57), die von kleinen, unreifen Zellen gebildet werden. Unsere Fälle verhielten sich jedoch umgekehrt.

3.33 *Das Fehlen von Paraproteinen beim Myelom.* Fehlen von Paraprotein wird beim Myelom in unterschiedlichen Prozentsätzen angegeben. Diese variieren von 2 bis 20 % (15, 73). Einige Autoren suchten eine Erklärung für das Fehlen von Paraproteinen in nicht sezernierenden Plasmozytomzellen (33).

Die grossen Kerneinschlusskörperchen in Fall 1 lassen auch an einer Speicherung der Paraproteine in Form solcher Einschlusskörperchen denken. *Klinghofer* und *Boroviczeny* sowie *Harwerth* glaubten jedoch nicht an einen kausalen Zusammenhang zwischen Fehlen von Paraproteinen und Einschlusskörperchen.

Nicht geklärte Kerneinschlüsse sahen auch *Stockinger* und *Bessis*. In einer interessanten Arbeit zeigten *Brittin* et al. an sechs Fällen von Plasmozytom und drei Fällen von Makroglobulinämie Waldenström, dass in ihren Fällen die Kerneinschlüsse ein Glykoproteinprodukt des Kerns sind, die in allen drei immunoelektrophoretischen Arten des multiplen Myeloms sowie der Makroglobulinämie Waldenström vorkommen können, grosse Ähnlichkeit mit Russel-Körperchen besitzen, aber eindeutig ihren Ursprung im Kern haben, nicht im Zytoplasma. In keinem dieser Fälle fehlten aber die Paraproteine im Blut. Andere Autoren fassten das Fehlen von Paraproteinen als Resultat einer elektronenoptisch verfolgbaren, evolu-

tiven Entdifferenzierung der Tumorzelle auf. Entdifferenzierung bedeutet Funktionsverlust (4, 63).

Die Vermutung eines in unserem zweiten Fall anfänglich sehr niedrigen, mit unseren geläufigen Untersuchungsmethoden nicht erfassbaren Serumparaproteintiters fände in gewissen Literaturangaben Unterstützung (73). In dem sehr protrahiert verlaufenen Fall 1 ist auch die Möglichkeit zu bedenken, dass ein Paraproteinabbau mit der eventuellen Produktion schritthalten konnte (6). Manche Autoren bezweifeln, dass es überhaupt multiple Myelome ohne Paraproteinproduktion gibt (21, 26). Das spätere Auftreten der Gamma-Zacke im Serum von Fall 2 bei schon vorher nachgewiesener Paraproteinurie, die Tatsache, dass auch Fall 1 einen terminalen Senkungsanstieg, ein Verschwinden der Gamma-A- und Gamma-M-Zacke mit Zeichen für ein vermindertes Antikörperbildungsvermögen und pathologisch-anatomisch eine ange deutete Myelomnephrose aufwies, lassen auch in unseren beiden Fällen an ein nur scheinbares Fehlen von Paraproteinen denken.

3.34 *Elektropherogramm*. In unserem zweiten Fall lag immunoelektrophoretisch ein Gamma-G-Myelom vor und nicht, wie man papierelektrophoretisch hätte annehmen können, ein Alpha-2-Myelom. Dies entspricht den Literaturangaben: ein Alpha-2-Myelom ist äusserst selten. Eine papierelektrophoretisch festgestellte Alpha-2-Zacke muss immer immunoelektrophoretisch bestätigt werden, bevor man von einem Alpha-2-Myelom sprechen darf. Meistens tritt bei der Ueberprüfung ein Gamma-Myelom zutage. Die Alpha-2-Dysproteinämie ist dann unspezifisch (24, 28, 49, 54, 73). Die Antigenstruktur des Paraproteins muss sich nicht mit seinem papierelektrophoretischen Verhalten decken (32).

Das Gamma-G-Myelom ist das häufigste (50 %), dann folgen die Gamma-A-Myelome. Makroglobulinämische Gamma-M-Myelome kommen nur selten vor (68). Auch mikroparaproteinämische Myelome sind selten (8). Ein

Wechsel im Paraproteintyp im Verlaufe der Krankheit wurde beschrieben (7, 54), ist aber eine Rarität; ebenso das gleichzeitige Auftreten von zwei verschiedenen Paraproteinen (30).

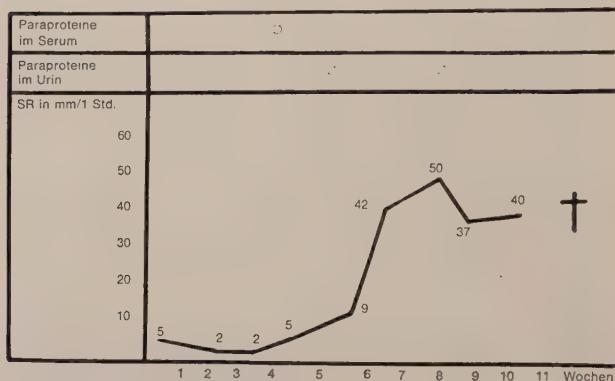


Abb. 2

Verhalten von Blutsenkungsreaktion und Paraproteinnachweis in der terminalen Krankheitsphase (Frl. Anna S.).

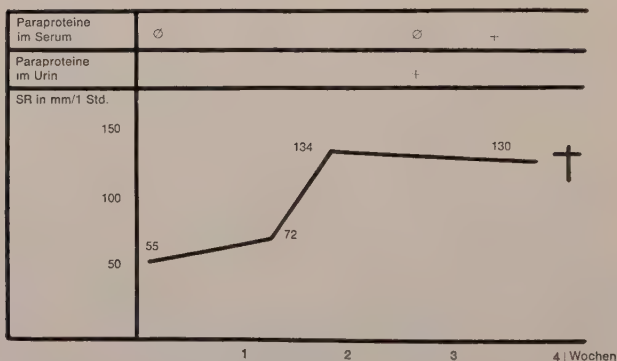


Abb. 3

Verhalten von Blutsenkungsreaktion und Paraproteinnachweis (Herr André M.).

3.35 *Die Blutsenkungsreaktion.* Allgemein sieht man einen kausalen Zusammenhang zwischen der zum klassischen Myelom gehörenden extrem hohen Erythrozytensenkungsgeschwindigkeit und dem — viel mehr quantitativen als qualitativen — Vorhandensein von Paraproteinen im Serum (8, 73). In 15 % der Fälle (21) liegt die Senkung jedoch im Bereiche der Norm.

Unsere Fälle lassen eine Beziehung zwischen Blutsenkung und Quantität des vorhandenen Paraproteins vermuten, obwohl die Senkung im zweiten Fall schon auf sehr hohe Werte anstieg, als die Serumelektrophorese noch keine Hinweise auf Paraproteinämie ergeben hatte. Im ersten Fall stieg die Senkung terminal ebenfalls an, ohne dass die noch nachher ausgeführte Urin-Immunoelektrophorese-Untersuchung Paraproteine ergab (Abb. 2 und Abb. 3).

Eine niedrige Senkung kann ausnahmsweise durch Kryoglobuline (8, 32, 65) im Serum, die die Plasmaviskosität erhöhen, vorgetäuscht werden.

3.4 *Paraproteinurie*

Die meisten Myelomfälle ohne direkt fassbare Paraproteinämie lassen im Urin mittels Papier- oder Immunelektrophorese Paraproteine nachweisen (25, 27, 28, 54). In unserem ersten Fall ist aber auch diese Untersuchung bis zuletzt immer negativ ausgefallen. In diesem, wie auch im zweiten Fall, der eine Mischparaproteinurie aufwies, war das Bence-Jonessche Phänomen nicht nachweisbar. Man unterscheidet zwischen dem Bence-Jonesschen Phänomen, das nur in einem Drittel der Myelomfälle eindeutig positiv ist, und dem Vorhandensein von Bence-Jonesschen Uoparaproteinen (8, 22, 26, 59). Die Uoparaproteinfraktion überwiegt mengenmässig fast immer über die oftmals gleichzeitig im Urin vorhandenen anderen Globulinfraktionen. Meistens besteht eine Uebereinstimmung zwischen dem Uoparaprotein und dem Serumparaprotein, wie bei unserem zweiten Fall.

Aber es gibt auch Fälle mit auffälligen Differenzen (36, 59).

Nach *Barandun* und *Marti* treten Bence-Jonessche Uroproteine durch überschüssige Produktion von L-Ketten auf, die das Nierenfilter passieren. Wie es vorwiegend zwei Typen von L-Ketten gibt (37), so gibt es auch vorwiegend zwei Typen von Bence-Jones-Uroparaproteinen (46), manchmal sogar beide gleichzeitig. Bence-Jones-Paraproteine wären nach *Barandun* infolgedessen bei allen Myelomtypen gleich.

Bence-Jonessche Uroproteine kann man auch bei Makroglobulinämie Waldenström, Tumoren, Karzinomen, Zirrhose und anderen Krankheiten finden (9, 35, 69).

3.5 Folgeerscheinungen des multiplen Myeloms, insbesondere der Paraproteinproduktion

Die wichtigsten Folgeerscheinungen des multiplen Myeloms sind: Nierenschädigungen, diffuse Osteoporose und Paramyloidose. Sie sind zum Teil Auswirkungen des Vorhandenseins von Paraproteinen.

3.51 *Nierenschädigungen.* Nierenschädigungen ohne Blutdruckerhöhung sind in einem grossen Prozentsatz von Myelomkranken vorhanden. Terminal findet sich nach *Adams* eine Niereninsuffizienz in 45 % der Patienten. Nierenschädigungen kommen auch bei anderen Erkrankungen mit Paraproteinämie vor (10). *Jaffé* und *Lichtenstein* behaupten sogar, alle Nieren von Myelomkranken enthielten wenigstens partiell charakteristische Läsionen, deren ja auch unser erster Fall aufwies.

Die Auffassung, wonach es sich dabei um ein Hydro-nephrose-ähnliches Bild handle, bedingt durch die Tubuli verstopfende und schädigende hyaline Zylinder (15, 20), ist im Schrifttum weit verbreitet. Diese Auffassung ist überholt. Eine tubuläre Insuffizienz entsteht bei der Rückresorption von körperfremden Paraproteinen (73).

In 10 bis 12 % (40) ist die wahrscheinliche Ursache der Nierenfunktionsstörungen eine plasmazelluläre Infiltration, vor allem des Interstitiums und des umgebenden Fettgewebes. Bei 8 % der urämischen Myelomatosen ist die Niereninsuffizienz Folge paramyeloidotischer glomerulärer Schädigungen. Nierenfunktionsstörungen infolge einer autoptisch nicht so selten nachweisbaren Nephrokalzinose bei häufig vorhandener Hyperkalziurie sind klinisch selten (8, 14, 37, 58).

Bekannt ist seit einigen Jahren die Empfindlichkeit von Myelompatienten auf die intravenöse Pyelographie. Das diagnostische Vorgehen kann zur akuten irreversiblen Anurie führen. Ueber deren Pathogenese besteht keine Klarheit (37, 42, 55).

3.52 Diffuse Osteoporose und Knochenverdichtungen. Eine weitere Folge des multiplen Myeloms neben den umschriebenen Osteolyseherden ist die diffuse Osteoporose infolge ubiquitärer Durchsetzung des Knochens mit Plasmazytomzellen. Später kommt Entkalkung bei langer Immobilisierung hinzu (35). Am häufigsten ist die Osteoporose in der Wirbelsäule festzustellen. Sie weist eine einfache oder hypertrophe Atrophie auf. Häufig finden sich überdies Wirbelfrakturen mit Platten-, Keil- oder Fischwirbeln (57). Nicht so selten soll jedoch auch der Uebergang eines Morbus Paget in ein multiples Myelom sein. Aber auch Myelomfälle ohne Morbus Paget können röntgenologische Verdichtungen zeigen (14, 28, 31, 58, 64).

3.53 Das Auftreten von Paramyloidose steht ebenfalls mit der Paraproteinproduktion des Plasmazytoms in Zusammenhang (13, 37) und lässt sich besonders in der quergestreiften Muskulatur nachweisen (26). Paramyloid wird als Fällungsprodukt von Paraproteinen aufgefasst (4).

3.54 Weitere Paraprotein-Produktionsfolgen sind der Fundus paraproteinaemicus (26), das Coma paraprotein-

aemicum (29) sowie bunte psychische Veränderungen bei Paraproteinämien (67).

3.6 Einteilung des Plasmozytoms nach seiner Lokalisation und Paraproteinproduktion

Das Plasmozytom kann nach seiner ossären oder extramedullären Lokalisation eingeteilt werden:

1. Multiples Myelom (häufigste Form der Kahlerschen Krankheit)
2. Diffuses Myelom
3. Solitäres Myelom
4. Extramedulläres Plasmozytom (solitär, multipel, diffus)
5. Plasmazell-Leukämie

Zu den Plasmozytomen zählte *Bufano* auch das Ewing-Sarkom, als sogenanntes histiozytäres, isoliertes Myelom, das zuweilen metastasiert. Diese Auffassung lässt sich nur mit der Lösung der Frage der Herkunft und Natur der Plasmazelle beurteilen.

Von den genannten Formen sind die nicht malignen plasmazellulären Reaktionen deutlich zu unterscheiden. Sie können eine starke Dysproteinämie aufweisen, haben aber in der Regel keine Paraproteinämie (49).

3.61 *Das multiple und diffuse Myelom* ruft am ehesten Allgemeinsymptome hervor. Es bildet vor allem Paraproteine und weist die damit verknüpften übrigen Symptome auf (21). Nach *Heilmeyer* kommt wahrscheinlich neben der tumorösen Form fast immer auch eine diffuse Durchsetzung des Knochenmarks mit Myelomzellen vor. Das diffuse Myelom und die Plasmazell-Leukämie können röntgenologisch fassbare Knochenveränderungen vermissen lassen (21).

3.62 *Das solitäre Plasmozytom*. Es wird diskutiert, ob es das solitäre Plasmozytom tatsächlich gibt, oder ob es nicht als Primärtumor einer sich nach Jahren generalisierenden Krankheit angesehen werden müsse (1, 11, 20, 57, 71). Allgemein herrscht Uebereinstimmung, dass die

solitär bleibenden Plasmazytome selten sind (49). Deren Kriterien diskutierten *Bichel* und *Kirketerp*. Solitäre Myelome kommen an verschiedensten Stellen des Körpers vor, z. B. Mandibula, Wirbel (48, 74) oder extramedullär (siehe unten). Solitäre Myelome können, besonders in Spätstadien, auch Paraproteine bilden. Solitäre, medulläre und extramedulläre Myelome sind prognostisch etwas günstiger als die multiplen Myelome und können schon in jungen Jahren auftreten. Der Krankheitsverlauf ist protrahiert — eine Heilung chirurgisch oder durch Röntgenbestrahlung im Anfangsstadium erzielbar (11, 48, 74).

3.63 *Die extramedullären Myelome* sind häufig im oberen Respirationstrakt (1, 49, 71, 72) zu finden, kommen aber auch an anderen Körperstellen vor: Lunge (50), oberer Speisetrakt (71), Magen (9), Dünn- und Dickdarm, selten Milz, Leber, Schilddrüse, Pleura, Hilusdrüsen (49). Sie können solitär oder multipel sein. Sie metastasieren häufig in Lymphknoten oder Skelett (71) und vermögen ebenfalls Paraproteine zu bilden, die jedoch selten und spät im Krankheitsverlauf auftreten (73).

3.64 *Die Plasmazell-Leukämie* (19, 38, 43, 53) besteht in einer Ausschwemmung von pathologischen Plasmazellen ins periphere Blut, ist maligner als das aleukämische Myelom und geht relativ selten mit nachweisbarer Paraproteinproduktion einher. *Bichel* et al. forderten zur Diagnose, dass mindestens 20 % der Leukozyten Plasmazellen sind (63). Nach *McGinsberg* kann durch eine Leukozytenkonzentration in allen Myelomfällen eine gewisse Anzahl zirkulierender Plasmazytomzellen festgestellt werden. Unser stürmisch verlaufener zweiter Fall lässt an eine gewisse leukämische Ausschwemmung von Plasmazytomzellen in Leber und Milz denken.

4. Schlussfolgerungen

Unsere beiden Myelomfälle wiesen in bezug auf den Paraproteinnachweis Besonderheiten auf. Im ersten Fall

gelang es nie, Paraproteine im Serum oder Urin nachzuweisen; im Serum des zweiten Falles nur kurz vor dem Tode. Trotzdem bestand in beiden Fällen eine massive Plasmozytomzelldurchsetzung des Knochenmarks. Im zweiten Fall war die Paraproteinämie vier Tage vor dem Tode erstmals erfassbar, während nur drei Tage zuvor die Immunelektrophorese noch keine Paraproteine angezeigt hatte. Da eine geringe oder fehlende Paraproteinproduktion sonst meist durch stark entdifferenzierte, also malignere Zellen verursacht wird, war auffällig, dass in unserem ersten Fall trotz massivstem Tumorbefall mit kleinzelligen Plasmozytomzellen, die eher als Urheber der malignen, rasch verlaufenden Gamma-A-(IgA-)Myelome angesehen werden, der Verlauf langsam und «benigne» war. Dazu kamen noch die auffälligen, in ihrer Bedeutung noch nicht geklärten Kerneinschlüsse in den Plasmozytomzellen dieses Falles. Wir möchten deshalb diesen Fall als sehr ungewöhnlich bezeichnen, sowohl in bezug auf das klinische Bild wie auf wichtige Laborbefunde und Zytologie.

Eine generelle scharfumschriebene Abgrenzung zwischen typischen und atypischen Myelomen ist nach den gemachten Ausführungen und bei der Mannigfaltigkeit der Erscheinungsformen dieses Krankheitsbildes nicht möglich und bleibt für den Einzelfall oft Ermessensfrage. Insbesondere gilt dies für Fälle mit scheinbar negativem Paraproteinnachweis. Als eindeutig atypische Myelomfälle sind sämtliche Grenz- und Uebergangsformen zwischen multiplem Myelom und anderen Retikulosen und Hämoblastosen zu betrachten, sofern sie überhaupt ins Myelombild passen.

Solche Grenzfälle wurden beschrieben mit Variationen in bezug auf die typischen Myelomproteine (30, 70), ferner mit typischem oder myelomähnlichem Dysproteinämiebild, dessen hämatologisches oder histologisches Bild demjenigen anderer Krankheitsgruppen entsprach oder im Krankheitsverlauf dazu hinüberwechselte (4, 53, 73).

Mounier-Kuhn und Mitarbeiter berichteten von einer chronisch-myeloischen Leukämie mit myelomähnlichen Knochendefekten. Atypische Paraproteinosen verschiedenster Kombinationen beschrieb *Jaccottet*. Weiter wurden chronische Lymphadenosen mit Paraproteinproduktion in letzter Zeit häufiger beobachtet. Wir selbst sahen eine solche mit Paraproteinen einer Makroglobulinämie Waldenström. *Kappeler* und Mitarbeiter diskutierten Paraproteinosen bei reaktiven Plasmazellwucherungen.

Die vier letztzitierten Krankheitsgruppen können nicht mehr zu den atypischen Myelomen gezählt werden. Wir haben sie aber erwähnt, weil sie wie atypische Myelome besonders interessant sind im Zusammenhang mit der allgemein in der Medizin auftretenden Frage, wo die Grenze zwischen den einzelnen — bei derselben Krankheitsart nur teilweise deckungsgleichen — Krankheitsbildern bzw. Krankheitsfeldern liegt und wo gemeinsame Berührungspunkte oder Ueberschneidungen vorhanden sind. Man kann sich fragen, ob nicht alle diese Krankheitsbilder nur verschiedene Ausdrucks- und Entwicklungsformen einer immer dasselbe Grundsystem betreffenden Schädigung und daraus folgenden Erkrankung und die klinischen Symptome ihrerseits nur eine Folge der durch die jeweilige Entwicklungsform bedingten biochemischen Veränderungen im einzelnen Organismus sind (14, 26, 51, 70). Verschiebt man diese Fragestellung in den mikrobiologischen Bereich, so ruft sie der Diskussion über die Entstehung der Plasmazelle. Unter diesem Gesichtspunkt erwähnenswert ist die Beobachtung *Rohrs* eines Falles von Makroglobulinämie Waldenström, in dessen mehrjährigem Verlauf ein Wechsel von lymphoiden zu retikulären Zellformen erfolgt war.

Zusammenfassung

Es werden zwei Myelomfälle beschrieben. Beim ersten war der Verlauf relativ protrahiert. Er führte unter

maximaler Knochenzerstörung, vor allem im Bereiche der Wirbelsäule, durch kleinzellige Plasmazytomzellen mit auffälligen Kerneinschlusskörperchen innerhalb von knapp zwei Jahren seit dem Auftreten der ersten Symptome ad exitum, ohne dass immunoelektrophoretisch im Serum oder Urin je Paraproteine hätten nachgewiesen werden können. Beim zweiten Patienten mit zum Teil etwas atypischen grossen Plasmazytomzellen verlief das Leiden stürmisch, unter Plasmazytomzellausschwemmung in Leber und Milz, und führte innerhalb von zwei Monaten nach Auftreten der ersten Beschwerden zum Tode. Erst kurz vor dem Tode trat eine immunoelektrophoretisch erfassbare Gamma-G-(IgG-)Paraproteinlinie auf, während im Urin bereits etwas vorher eine Mischparaproteinurie mit Gamma-ständigem M-Gradienten gefunden wurde. In beiden Fällen fehlten die Gamma-A-(IgA-) und Gamma-M-(IgM-)Linien. Immunoelektrophoretisch waren Zeichen eines Antikörpermangelsyndroms vorhanden.

Die beiden Fälle werden miteinander verglichen und in Beziehung zur Literatur besprochen. Unter Bezugnahme auf die Literaturangaben wird auf die ausserordentlich verschiedenartigen Erscheinungsformen, unter welchen die Myelomkrankheit sich klinisch manifestiert, hingewiesen. Besonderes Gewicht wird auf die beiden wichtigsten Kriterien, nämlich Nachweis von Paraproteinen und Plasmazytomzellen, gelegt.

Résumé

Deux cas de plasmocytome sont décrits dans ce travail: le premier a conduit à la mort deux ans après les premières manifestations des symptômes avec forte destruction osseuse. Les cellules plasmatiques de la moelle osseuse contenaient des corpuscules inconnus dans leur noyau. Dans ce premier cas on n'a jamais trouvé de paraprotéines. Le second cas eut un développement foudroyant qui mena à la mort du malade après deux mois.

Des cellules de myélose se trouvaient non seulement dans le squelette mais aussi dans le foie et la rate. Ce n'est que quelques jours avant le décès qu'on trouva une paraprotéinémie. La discussion de ces deux cas souligne la diversité des manifestations cliniques du myélome, en mettant l'accent sur les paraprotéines et le caractère des cellules de plasmocytome.

Bibliographie

1. *Agra A., Puricelli P. J., Eguia O., Silva A., Ramon F.*: Prensa med. argent. 49, 390—393, 1962.
2. *Barandun S.*: Onkologisches Kolloquium vom 3. Dezember 1964 im grossen Hörsaal des Kantonsspitals Zürich.
3. *Bessis M., Thiéry J. P.*: Nouv. Rev. franç. Hémat. 2, 577—601, 1962.
4. *Braunsteiner H.*: Physiologie und Physiopathologie der weissen Blutzelle, Seiten 284—298. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1959.
5. *Brittin G. M., Tanaka Y., Brecher G.*: Blood 21, 335—351, 1963.
6. *Brücher H.*: Dtsch. med. Wschr. 91, 1629—1634, 1966.
7. *Bufano M.*: Minerva med. 53, 1037—1043, 1962.
8. *Cauchie Ch., Kenis Y., Potvliège P., Smulders J., Gompel Cl., Lambert P. P.*: J. Urol. Néphrol., Paris, 68, 41—56, 1962.
9. *Cornes S., Jones T. G., Fisher G. B.*: Gastroenterology 41, 337—344, 1961.
10. *Dérot M., Legrain M., Hermann G., de Vaux-Saint-Cyr Ch., Roudier R.*: J. Urol. Néphrol., Paris, 68, 104—115, 1962.
11. *Desorgher G., Bayart M.*: Ann. Chir. infant. 2, 153—158, 1961.
12. *Di Guglielmo R.*: Cancro 14, 621—628, 1961.
13. *Dugois P., Chatard H., Hollard D.*: Lyon méd. 207, 1033—1035, 1962.
14. *Dulac F., Doury P., Ben-Zenou A., Weil B., Gaubert Y.*: Presse méd. 70, 459—461, 1962.
15. *Effert S., Gehrman G., Odenthal H., Rippert R.*: Dtsch. med. Wschr. 85, 2022—2025, 1960.

16. Ginsberg D. M.: Ann. intern. Med. (USA), 57, 843—846, 1962.
17. Hamperl H.: Klin. Wschr. 40, 1—3, 1962.
18. Harboe M., Osterland C. K., Mannik M., Kunkel H. G.: J. exp. Med. 116, 719—738, 1962.
19. Heikinheimo R., Kulonen M.: Ann. Med. intern. Fenn. 51, 209—214, 1962.
20. Heilmeyer L., Begemann H.: Handbuch der Inneren Medizin. Band II: Blut und Blutkrankheiten. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen und Heidelberg, 1951.
21. Hürlimann J., Scheidegger J. J.: Rév. méd. Suisse rom. 82, 47—52, 1962.
22. Huhnstock K.: Klin. Wschr. 40, 1009—1013, 1962.
23. Jaccottet M. A., Ramel Cl.: Praxis 54, 302, 1965.
24. Jungo O.: Ther. Umsch. 19, 200—202, 1962.
25. Kanzow U., Franken G., Kuhn F.: Dtsch. med. Wschr. 86, 2437, 1961.
26. Kanzow U.: Medizinische 28, 1352—1361, 1959.
27. Kappeler R., Spengler G. A., Roulet D. L., Riva G.: Schweiz. med. Wschr. 91, 1151—1153, 1961.
28. Kappeler R.: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 17, 216—227, 1961.
29. Kirchmair H., Gabl F.: Dtsch. med. Wschr. 85, 2025—2031, 1960.
30. Klemm D., Hunstein W., Langendorff H.: Dtsch. med. Wschr. 89, 877—883, 1964.
31. Klijn L. C.: Folia med. neerl. 4, 65—73, 1961.
32. Klima R., Rettenbacher-Däubner H., Rieder H.: Wien. Z. inn. Med. 43, 189—199, 1962.
33. Klinghofer L., Boroviczény K. G.: Schweiz. med. Wschr. 91, 1193—1195, 1961.
34. Lollis B., Baldassarre G.: Minerva med. 53, 1069—1070, 1962.
35. Lovisato L., Belsasso E.: Minerva med. 53, 1055—1059, 1962.
36. Marti H. R.: Schweiz. med. Wschr. 95, 381—387, 1965.
37. Merler E., Rosen F.: New Engl. J. Med. 275, 480—486, 536—542, 594—595, 1966.
38. Michon P., Rauber G., Larcan A., Burtin P., Streiff F., Peters A.: Nouv. Rev. franç. Hémat. 1, 612—614, 1961.

39. *Michot F., Nievergelt J.*: Schweiz. med. Wschr. 92, 618—619, 1962.
40. *Muratore R., Mongin M., Olmer J.*: J. Urol. Néphrol., Paris, 68, 79—84, 1962.
41. *Obrecht P., Kalliterakis E., Klemm D.*: Klin. Wschr. 41, 891, 1963.
42. *Olmer J., Casanova P., Muratore R., Knebelmann G.*: J. Urol. Néphrol., Paris, 68, 84—89, 1962.
43. *Olmer J., Mongin M., Muratore R.*: Nouv. Rev. franç. Hémat. 1, 614—615, 1961.
44. *Paraskevas F., Heremans J., Waldenström J.*: Acta med. scand. 170, 575—589, 1961.
45. *Prasad A. S., Bloch H. S.*: Ref. in Schweiz. med. Wschr. 90, 835, 1960.
46. *Putman F. W.*: Biochim. biophys. Acta 63, 539—541, 1962.
47. *Revol L., Viala J.-J., Mounier-Kuhn A., Plauchu G.*: Lyon méd. 94, 555—572, 1962.
48. *Risiko T., Nyul-Toth P., Eckhardt A.*: Radiol. Diagn., Berlin, 3, 105—110, 1962.
49. *Riva G.*: Das Serumeiweissbild. Verlag H. Huber, Bern und Stuttgart, 1957.
50. *Romanoff H., Milwidsky H.*: Brit. J. Dis. Chest 56, 139—143, 1962.
51. *Roulet D. L., Spengler G. A., Hässig A.*: Vox Sang. 7, 281—297, 1962.
52. *Rusekky J., Levy Z., Alkalay I.*: Ref. in Schweiz. med. Wschr. 90, 523, 1960.
53. *Salamone L.*: Riforma med. 75, 1183—1187, 1961.
54. *Scheiffarth F., Berg G., Götz H.*: Papierelektrophorese in Klinik und Praxis. Verlag Urban & Schwarzenberg, München und Berlin, 1962.
55. *Scheitlin W., Martz G., Brunner U.*: Schweiz. med. Wschr. 90, 84—87, 1960.
56. *Scheurlen P. G.*: Z. Naturforsch. 17, 598—605, 1962.
57. *Schinz H. R., Baensch W. E., Friedl E., Uehlinger E.* et al.: Lehrbuch der Röntgendiagnostik. Band I (Skelett), Teil I. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1952.
58. *Schmuziger P., Flury R.*: Schweiz. med. Wschr. 92, 1085—1090, 1962.

59. *Schneiderbauer A., Rettenbacher F.*: Wien. med. Wschr. 112, 801—804, 1962.
60. *Sorenson G. D.*: Exp. Cell Res. 25, 219—221, 1961.
61. *Spengler G. A., Roulet D. L., Ricci C., Schnider U., Schoop W., Kappeler R., Riva G.*: Schweiz. med. Wschr. 91, 984—996, 1025—1029, 1961.
62. *Stockinger L.*: J. Cell Biol. 15, 131—136, 1962.
63. *Thorling E. B.*: Acta haemat. 28, 222—229, 1962.
64. *Vandendorp F., Du Bois R., Margerin M.*: J. Radiol. Electrol. 43, 314—317, 1962.
65. *Varriale P., Ginsberg D. M., Sass M. D.*: Ann. intern. Med. 57, 819—823, 1962.
66. *Vermathen H.*: Landarzt 37, 1189—1192, 1961.
67. *Wagner K.*: Wien. med. Wschr. 113, 579—584, 1963.
68. *Waldenström J.*: Med. Klin. 57, 1509—1511, 1962.
69. *Walker R. L.*: Med. J. Austr. 49, 248—249, 1962.
70. *Wanner J., Siebenmann R.*: Schweiz. med. Wschr. 87, 1243—1246, 1957.
71. *Webb H. E., Harrison E. G., Masson J. K., ReMine W. H.*: Cancer 15, 1142—1155, 1962.
72. *Weicker B., Breddin K., Röttger K.*: Dtsch. med. Wschr. 81, 655, 1956.
73. *Wuhrmann F., Märki H. H.*: Dysproteinämien und Paraproteinämien. Verlag B. Schwabe und Co., Basel und Stuttgart, 1963.
74. *Zarabini G. E.*: Boll. Sci. med. 134, 184—195, 1962.

Adresse der Autorin: Dr. Adelheid M. Grüniger, Medizinische Abteilung, Städtisches Krankenhaus, Baden, Schweiz.

Curriculum vitae

Am 21. März 1937 wurde ich in Basel geboren. Besuch der Primarschule 1943 bis 1949 in Zürich. Anschliessend Mittelschulausbildung (Typus B) an der Töchterschule in Zürich mit Maturitätsabschluss 1955. Medizinstudium an den Universitäten Zürich und Rom (drittes und viertes klinisches Semester). Während der medizinischen Studien nach dem ersten klinischen Semester praktische Tätigkeit als Schwesternhilfe an der neurochirurgischen Abteilung des Zürcher Kantospitals. Eidgenössisches Staatsexamen im Sommer/Herbst 1961 an der Universität Zürich.

Amerikanisches Zusatz-Staatsexamen für Ausländer am 28. 3. 1962 bestanden.

Seit dem 15. 2. 1962 arbeite ich am Städtischen Krankenhaus Baden. Anfänglich Vertretungen an der Medizinischen Abteilung (Chefarzt: Prof. *von Rechenberg*) und der Chirurgischen Abteilung (Chefarzt: Dr. *M. Graber*). In der Zwischenzeit zwei längere Praxisvertretungen in einer internistischen und einer Allgemeinpraxis der Umgebung. Seit dem 5. 8. 1963 reguläre Assistenzärztin der chirurgischen Abteilung; seit dem 28. 2. 1966 reguläre Tätigkeit an der medizinischen Abteilung.

